

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

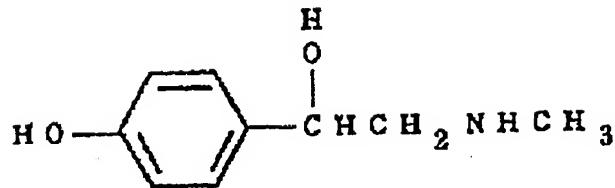
PUBLICATION NUMBER : 07017853  
PUBLICATION DATE : 20-01-95

APPLICATION DATE : 06-07-93  
APPLICATION NUMBER : 05220388

APPLICANT : YANAGIDA AKIYOSHI;

INVENTOR : YANAGIDA AKIYOSHI;

INT.CL. : A61K 31/135



TITLE : THERAPEUTIC AGENT FOR  
HYPERLIPEMIA

ABSTRACT : PURPOSE: To provide the therapeutic agent containing, as active ingredient, synephrine, having activity to reduce blood neutral lipid, triglyceride and cholesterol levels each closely related to arteriosclerosis, stable even if taken for a long period of time.

CONSTITUTION: The therapeutic agent can be obtained by formulating (A) as active ingredient, synephrine of the formula with (B) a vehicle such as mannitol or sorbitol, a disintegrant such as low-substituted hydroxypropyl cellulose or carboxymethylcellulose, a binder such as methyl cellulose or hydroxypropyl cellulose, a lubricant such as magnesium stearate or talc, an antioxidant such as dibutyl hydroxytoluene or propyl gallate, a coating agent such as hydroxypropyl methyl cellulose, a colorant such as tar coloring matter or titanium dioxide, a flavor such as citric acid or menthol, a surfactant such as polyoxyethylene-hardened castor oil, etc., and by subjecting the resultant formulation to pharmaceutical manufacturing into granules, powder(s), capsules, tablets, etc.

COPYRIGHT: (C) JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-17853

(43)公開日 平成7年(1995)1月20日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/135

識別記号 ADN  
序内整理番号 9454-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 書面 (全4頁)

(21)出願番号 特願平5-220388

(22)出願日 平成5年(1993)7月6日

(71)出願人 593164435

柳田 晃良

佐賀県佐賀市本庄町1番地 佐賀大学 農  
学部 食品栄養化学教室内

(72)発明者 柳田 晃良

佐賀県佐賀市本庄町1番地 佐賀大学 農  
学部 食品栄養化学教室内

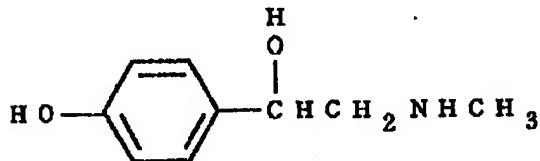
(74)代理人 弁理士 北川 富造

(54)【発明の名称】 高脂血症治療剤

(57)【要約】

【目的】本発明の目的は、長期服用しても安全な高脂血  
症治療剤を提供することである。

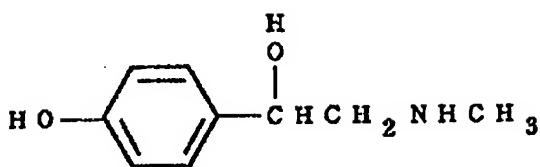
【構成】式



で表されるシネフリンを有効成分として含有することを  
特徴とする高脂質血症治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】式



で表されるシネフリンを有効成分として含有することを特徴とする高脂血症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は高脂血症治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】血液中の脂質濃度は動脈硬化と密接な関係にあり、高脂血症が続くと各臓器ことに心臓、脳、および肝臓の血管の硬化を起こす。血中脂質特に、コレステロールとトリグリセライドの増加は危険因子となっている。

【0003】血中脂質は、カイミクロン（乳状脂粒）、極低密度リポタンパク質（VLDL）、低密度タンパク質（LDL）、高密度タンパク質（HDL）に分類されている。

【0004】これらの血中脂質の状況により高脂血症は6型に分類されている。I型は食事療法で対処されているが、II型以上の重篤な場合にはクロフィブレートな

どの薬剤による治療が必要とされている。

【0005】従って、高脂血症治療剤はこれらの病態に有効であるため、今まで種々の薬剤が開発されてきている。これら従来の薬剤は副作用が少ないとされてはいたが、種々の疑問が副作用と臨床効果の両面において出されている。副作用としては、白血球減少、肝障害、筋痛などの諸症状がある。高脂血症治療剤は長期間服用するためより安全な薬剤が望まれている。

【0006】また、シネフリンは化学名を4-ヒドロキシ- $\alpha$ -[（メチルアミノ）メチル]ベンゼンメタノールといい、古くから知られている公知化合物〔メルクインデックス 第7版〕である。

【0007】その薬理作用についてはアドレナリン様血圧降下作用が知られているが、脂質代謝改善作用については知られていない。

【0008】

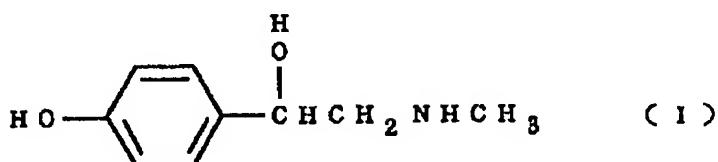
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、長期服用しても安全な高脂血症治療剤を提供することである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的の達成のために多数の化合物について種々検討した結果、シネフリンが有意に血中コレステロール、トリグリセライドを低下させることを見だし、更にその知見に基づき本発明を完成するに至った。

【0010】即ち本発明は、式（I）

【0011】



【0012】で表されるシネフリンを有効成分として含有することを特徴とする高脂血症治療剤である。

【0013】本発明の高脂血症治療剤の有効成分であるシネフリンは、西ドイツ特許566,578号明細書に示される既知の化合物である。

【0014】本発明の高脂血症治療剤は、下記に示すごとく経口製剤の形態で用いられる。

【0015】すなわち、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤として投与され得る。

【0016】上記製剤化するに際しては、通常の製剤化の方法が使用できる。

【0017】賦形剤としては、たとえばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、りん酸水素カルシウム、コムギデ

ンブン、コメデンブン、トウモロコシデンブン、バレイショデンブン、カルボキシメチルスターーチナトリウム、デキストリン、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。

【0018】崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチゾル）、デンブン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスター、部分アルファ化デンブンなどが挙げられる。

【0019】結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ゼラチ

ン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ブルラン、アルファー化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。

【0020】滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

【0021】抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 $\alpha$ -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

【0022】コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチセルロース、エチセルロース、ヒドロキシプロピルメチセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチセルロースアセテートサクシネット、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチセルロースアセテートサクシネット、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ポリビニルアセテートフタレート、セラックなどが挙げられる。

【0023】着色剤としては、たとえばタル色素、酸化チタンなどが挙げられる。

【0024】矯味矯臭剤としては、クエン酸、アジピン

酸、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

【0025】界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0026】可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

【0027】本発明の高脂血症治療剤の有効成分であるシネフリンは、成人に対し1日当り1mg～1000mg、好ましくは10mg～600mg投与する。

【発明の効果】本発明の高脂血症治療剤の有効成分であるシネフリンは、血中の中性脂肪、トリグリセライド、およびコレステロールを低下させる作用を示すので高脂血症治療剤として有用である。

【0028】

【実施例】

【0029】試験例1

【0030】（試験食）

検体1；表1に示す餌にシネフリン0.1%含有させた試験食

検体2；表1に示す餌にシネフリン0.5%含有させた試験食

対照検体；表1に示す試験食

【0031】

【表1】

### 試験食の組成

成分名	含量 (%)
カゼイン	20.0
脂肪	10.0
混合ビタミン	1.0
混合ミネラル	4.0
D L - メチオニン	0.3
コリンクロライド	0.15
コレステロール	0.25
コール酸ナトリウム	0.05
砂糖	適量
全量	100

【0032】（試験動物）ウイスター系雄性ラット（4週齢、体重60～70g）3群18匹

（試験方法）ラットを金網飼育ケージに1匹づつ飼育した（室温23度）。

【0033】1群6匹づつ3群に分け、各群のラットに試験食（検体1、2、対照検体）および水を14日間自

由に摂取させた。摂取量は、毎日、体重は1日おきに測定した。飼育終了後、臓器重量を測定し、肝臓および血清中の脂質濃度を測定した。

【0034】（結果）結果を表2～9に示す。

【0035】

【表2】

体重、摂取量 肝重量

検体	体重(g)		摂取量 (g/日)	肝重量 (g/100g BW)
	前	後		
1	97±1	199±8	17.2±0.4	6.31±0.06
2	98±1	203±4	18.1±0.4	6.60±0.15
対照	98±0	199±8	17.0±0.4	6.69±0.17

【0036】

【表3】

肝臓中の脂質濃度(mg/g)

検体	リン脂質	トリグリセリド	総コレステロール
1	28.9±0.6	18.8±0.2	24±0.2
2	28.5±0.7	18.7±0.4	19±0.2
対照	22.2±0.4	21.1±0.6	29±0.2

【0037】

【表4】

血清中の脂質濃度 (mg/dl)

検体	リン脂質	トリグリセリド	総コレステロール	HDL-コレステロール
1	187±5.0	65.7±2.5	105±8.0	52.4±1.0
2	188±5.0	58.7±3.0	101±5.0	56.5±0.8
対照	194±7.0	79.6±4.9	127±4.0	48.7±2.8

【0038】